

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-261555

(43)Date of publication of application : 26.09.2001

(51)Int.Cl. A61K 31/095  
A61P 9/10

(21)Application number : 2000-081759 (71)Applicant : DAI ICHI SEYAKU CO LTD

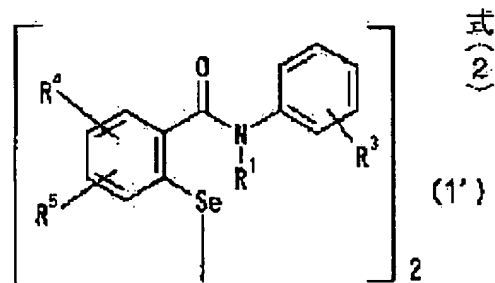
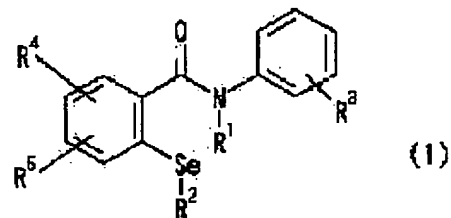
(22)Date of filing : 17.03.2000 (72)Inventor : TANAKA JUNJI

**(54) CEREBRAL ARTERY MEDIAL THICKENING INHIBITOR**

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a cerebral artery medial thickening inhibitor.

**SOLUTION:** The objective cerebral artery medial thickening inhibitor includes as an active ingredient, a compound represented by general formula (1) or (2) which may bear a variety of substituents, or physiologically acceptable salts thereof or hydrates thereof.



**LEGAL STATUS**

- [Date of request for examination]
- [Date of sending the examiner's decision of rejection]
- [Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
- [Date of final disposal for application]
- [Patent number]
- [Date of registration]
- [Number of appeal against examiner's decision of rejection]
- [Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
- [Date of extinction of right]



(19) 日本特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-261555

(P2001-261555A)

(43) 公開日 平成13年9月26日 (2001.9.26)

(51) Int.Cl.	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K 31/095		A 6 1 K 31/095	4 C 2 0 6
A 6 1 P 9/10		A 6 1 P 9/10	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2000-81759(P2000-81759)

(22) 出願日 平成12年3月17日 (2000.3.17)

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 田中淳二

東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 JA80 MA55 ZA36

(54) 【発明の名称】 脳動脈中膜肥厚抑制剤

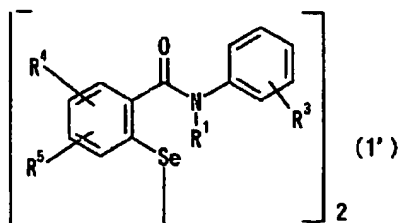
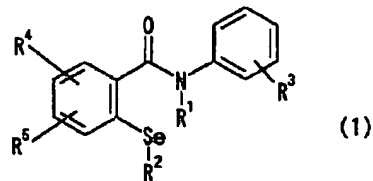
(57) 【要約】

【課題】 脳動脈中膜肥厚抑制剤を提供する。

【解決手段】 各種置換基を有する一般式(1)又は

(1') :

【化1】



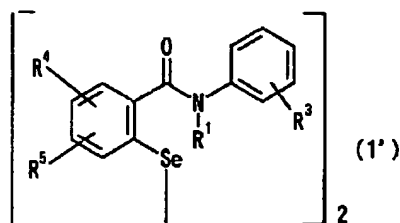
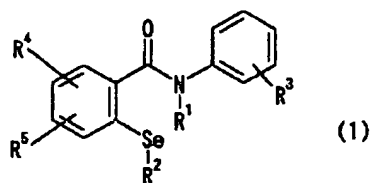
塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む脳動脈中膜肥厚抑制剤。

で表される化合物若しくは生理学的に許容されるその

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)又は(1'):

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1～3のアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、水酸基又は硫黄原子を介して結合する有機基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれらが一緒になって形成する単結合を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシル基、トリフルオロメチル基又はニトロ基を示し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルコキシル基又はトリフルオロメチル基を示すか、あるいはR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が一緒になって形成するメチレンジオキシ基を示し、セレン原子は酸化されていてもよい。)で表される化合物若しくは生理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分として含む脳動脈中膜肥厚抑制剤。

【請求項2】 R<sup>2</sup>が硫黄原子を介して結合する有機基であって、該有機基がペプチド、蛋白質又は糖蛋白質由来である請求項1記載の脳動脈中膜肥厚抑制剤

【請求項3】 R<sup>2</sup>が硫黄原子を介して結合する有機基であって、該有機基がアルブミン由来の基、グルタチオン基又はα-アミノ酸基である請求項1記載の脳動脈中膜肥厚抑制剤。

【請求項4】 2-フェニル-1, 2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン若しくは生理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分として含む請求項1記載の脳動脈中膜肥厚抑制剤。

【請求項5】 S-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレン)-アルブミン若しくは生理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分として含む請求項1記載の脳動脈中膜肥厚抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する分野】本発明は、脳動脈硬化症又は慢性脳循環不全症の治療薬・予防薬として有用な脳動脈中膜肥厚抑制剤に関するものである。

【0002】

【従来技術】脳血管障害は我が国の死因としては第3位であり、また器質的な病変を伴うものであるから、その治療のみならず予防することも重要な課題である。一方、脳血管障害の器質的な病変の前駆段階としていわゆる脳動脈硬化症あるいは慢性脳循環不全症と呼ばれている病態がある。脳動脈硬化症とは、脳の動脈硬化による脳循環障害に起因すると考えられる自覚症状や軽い精神症候を示すが、脳卒中発作や脳の局所神経症候を欠き、CTでも器質的な脳血管障害を示唆する所見がみられないものをいう。該脳動脈硬化症は、器質的な血管性病変がCTではみつからないがMRIでは見出される無症候性脳梗塞、CTでもMRIで病変がみつからない慢性脳循環不全症とに分けることができる(平井俊策、「慢性脳循環不全症」、内科77巻6号、1343(1996))。

【0003】従来、この脳動脈硬化症あるいは慢性脳循環不全症と考えられる病態には、脳循環改善薬・脳代謝賦活薬が用いられ、この病態から進行する脳卒中の予防の為に抗血小板薬が使用されていた。一方、脳動脈硬化症あるいは慢性脳循環不全症と呼ばれる病態を有する者は、正常な者に比べ脳血流量が優位に低下していることから、脳動脈の中膜肥厚が起こっていると考えられる。

【0004】そこで本発明者は、脳動脈硬化症又は慢性脳循環不全症に由来用いられていた脳循環改善薬等とは全く異なる作用、すなわち脳動脈中膜肥厚を抑制する薬剤を見出すことを鋭意検討した結果、一般式(1)又は(1')で表される化合物が脳動脈の中膜肥厚を抑制することを見出し、本発明を完成した。従って、一般式(1)又は(1')で表される化合物が有する脳動脈中膜肥厚抑制作用により脳動脈硬化症又は慢性脳循環不全症の治療又は予防薬として有用である。

【0005】なお、一般式(1)で表される化合物のうち2-フェニル-1, 2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン及びその塩については、抗動脈硬化作用があると報告されているが、その具体的データは全く示されていない。また、脳動脈は、他臓器の動脈と比較し、発生・発達学的、解剖学的、組織学的及び機能的に極めて異なった性質を持っていることが知られており、例えば、脳動脈には脳動脈系内皮細胞が緻密に結合し血液脳関門を形成している点で他臓器の動脈とは大いに異なっている。さらに、他臓器の動脈硬化を抑制する薬剤が、脳動脈の中膜肥厚を抑制するという事実は知られていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、脳動脈硬化症又は慢性脳循環不全症の予防・治療薬として優れた脳動脈の中膜肥厚抑制剤を提供することにある。

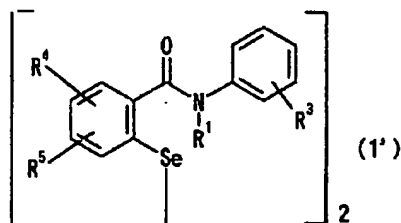
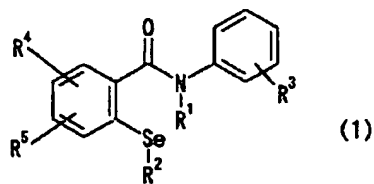
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、以下に示す一

般式(1)又は(1'):

【0008】

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1~3のアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、水酸基又は硫黄原子を介して結合する有機基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれらが一緒になって形成する単結合を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~3のアルキル基、炭素数1~3のアルコキシル基、トリフルオロメチル基又はニトロ基を示し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルコキシル基又はトリフルオロメチル基を示すか、あるいはR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が一緒になって形成するメチレンジオキシ基を示し、セレン原子は酸化されていてもよい。)で表される化合物若しくは生理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分として含む脳動脈中膜肥厚抑制剤を提供するものである。

【0009】本発明の好ましい態様によれば、式(1)においてR<sup>2</sup>が硫黄原子を介して結合する有機基であって、該有機基がペプチド、蛋白質又は糖蛋白質由来である上記脳動脈中膜肥厚抑制剤；R<sup>2</sup>が硫黄原子を介して結合する有機基であって、該有機基がアルブミン由来の基、グルタチオン基又はα-アミノ酸基である上記脳動脈中膜肥厚抑制剤；2-フェニル-1, 2-ベンズイソセナゾール-3(2H)-オン若しくは生理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分として含む上記脳動脈中膜肥厚抑制剤；S-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレンル)-アルブミン若しくは生理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分として含む上記脳動脈中膜肥厚抑制剤が提供される。

【0010】別の観点からは、本発明により、脳動脈の中膜肥厚が関与する疾患の予防及び/又は治療方法であって、上記の一般式(1)又は式(1')で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の予防及び/又は治療有効量を患者に投与する工程を含む方法；並びに、上

記脳動脈中膜肥厚が関与する疾患が、脳動脈硬化症又は慢性脳循環不全症である上記方法；並びに、上記脳動脈中膜肥厚抑制剤の製造のための上記の式(1)又は式(1')で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の使用が提供される。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明に係る一般式(1)又は式(1')で表される化合物の置換基について以下に説明する。アルキル基又はアルキル部分を含む置換基(例えばアルコキシル基)のアルキル部分は、直鎖又は分子鎖のいずれでもよい。ハロゲン原子という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【0012】R<sup>1</sup>としては水素原子が好ましい。

【0013】R<sup>2</sup>の硫黄原子を介して結合する有機基とは、分子中にチオール基を有する有機化合物であって、該チオール基より水素が除去されて形成される基を意味する。前記有機化合物の例としては、ペプチド、蛋白質又は糖蛋白質を挙げることができる。ペプチド、蛋白質又は糖蛋白質としては、生理的に許容されるものであれば特に限定されないが、アルブミン、グロブリン等の血清中の蛋白質、グルタチオン、チオール基を有するα-アミノ酸等を挙げることができる。血清中の蛋白質としては、アルブミンが好ましく、ヒトアルブミンが特に好ましい。また、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれらが一緒になって単結合となってもよく、この場合には、R<sup>1</sup>が結合する窒素原子とセレン原子とを含む5員環が形成される。分子中のセレン原子は酸化されていてもよい。

【0014】本発明の医薬の有効成分としては、上記一般式(1)又は式(1')で表される化合物の生理学的に許容される塩を用いてもよい。生理学的に許容される塩は当業者が適宜選択可能である。また、遊離形態の化合物又は生理学的に許容される塩の水和物を用いることもできる。なお、上記一般式(1)又は(1')で表される化合物は1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、光学異性体、ジアステレオ異性体などの立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体等いずれも本発明の有効成分として用いてもよい。

【0015】本発明の医薬に好適に用いられる有効成分として、例えば、2-フェニル-1, 2-ベンズイソセナゾール-3(2H)-オン(以下、「化合物A」と呼ぶ。)又はS-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレンル)-アルブミン(以下、「化合物B」と呼ぶ。)を挙げることができ、化合物Aが特に好ましい。これらの化合物の生理学的に許容される塩又は水和物も本発明の医薬の有効成分として好ましい。

【0016】化合物Aの製造方法は、特公平2-38591号公報に開示されており、化合物Bの製造方法は特開平7-233056号公報に開示されている。従っ

て、これらの製造方法を参照することにより、当業者は上記一般式(1)又は(1')に包含される任意の化合物を容易に製造することが可能である。

【0017】本発明の医薬としては、上記一般式(1)又は(1')で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物からなる群から選ばれる化合物をそのまま用いてもよいが、一般的には、有効成分である上記化合物と製剤用添加物とを含む医薬組成物を製造して投与することが望ましい。製剤用添加物としては、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、溶解剤等を用いることができ、2種以上の製剤用添加物を組み合わせて用いることもできる。医薬組成物の形態は特に限定されないが、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などの経口投与用組成物、注射剤、点滴剤、坐剤、経粘膜吸収剤、クリーム剤、軟膏剤、貼付剤などの非経口投与用組成物を挙げることができる。これらの医薬組成物は当業界で汎用の方法により製造することが可能である。

【0018】製剤の具体例を以下に示すが、本発明の医薬の形態は下記具体例に限定されることはない。

〔錠剤〕

化合物A	50mg
カルボキシメチルセルロース	25mg
でんぷん	5mg
結晶セルロース	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
計	122mg

化合物Aは通常経口投与においても、また、注射等の非経口的な経路による投与においても、各々期待する主薬効を発現できる。また、本発明の医薬の投与量は、適用すべき疾患の種類・症状、患者の年齢や体重等の条件に応じて、適宜選択することが可能である。例えば、経口投与の場合、有効成分量として成人一日あたり0.05～5,000mgの範囲である。化合物Aの投与量は、経口投与の場合、成人一人あたり100～2000mg/日であり、好ましくは、200～1000mg/日の範囲であり、患者の症状に応じて、適宜増減することができる。

【0019】〔毒性〕化合物Aの毒性については、マウス及びラットにおけるLD50値を求めることにより検討したところ、マウスにおけるLD50値は経口投与で6810mg/kg以上、腹腔内投与では740mg/kgであった。またラットにおいて得られたLD50値は、高用量であり、安全性の高い化合物であるという結果を示した。

〔急性毒性〕8週齢のWistar系雄性ラット4匹に、体重1kgあたり1g/3mlのS-(2-フェニ

ルカルバモイル-フェニルセレニル)アルブミンの生理食塩水溶液を静脈内に投与し、その後24時間まで観察した。全例特記すべき副作用と思われる症状は認められず、24時間後まで、全例生存した。また、マウス又はラットに高用量を投与したときの所見としても、副作用として問題となるような症状は認められなかった。

【0020】本発明にかかわる脳動脈中膜肥厚が関与する具体的疾患としては、脳動脈硬化症又は慢性脳循環不全症等の疾患をあげることができる。これらの疾患の患者に、2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン又はその生理学的許容塩の投与することにより優れた改善効果を期待することができる。

【0021】

【発明の効果】本発明にかかわる一般式(1)で表される化合物は、基礎疾患である高血圧症を伴い脳卒中を自然発症する病態モデルである脳卒中易発症ラットの脳動脈中膜肥厚に対して、著明な抑制作用を認めた。従って、本発明にかかわる一般式(1)で表される化合物は動脈の中膜肥厚が原因となる脳動脈硬化症又は慢性脳循環不全症の治療・予防に優れたものである。

【0022】以下、本発明を実施例により説明する。

【0023】

【実施例】〔脳卒中易発症ラットの脳動脈中膜肥厚に対する抑制作用〕7週齢のSHRSPをラット用飼料F-I I (Control) 並びに化合物Aを80ppm及び240ppm添加したF-I I飼料(各群10例、3群)で飼育した。2週間毎に体重、血圧、心拍数を測定した。化合物Aを添加した飼料で22週間飼育後、脳をホルマリン等張緩衝液で固定し、Elastica Van Gieson (EVG) 染色、及びhematoxylin-eosin (HE) 染色し、脳血管病変を観察した。また、ほぼ同一部位の冠状脳断面のElastica Van Gieson (EVG) 染色標本を用い、中膜面積を画像解析装置で測定した。結果：各実験群の体重、血圧、心拍数の変化を図1～3に示した。今回F-I I飼料及び食塩非添加飲料水をベースとした条件で飼育したControl群における脳血管の病変として、脳動脈の中膜肥厚(図4)、及び著明な狭窄や繊維化を示す脳動脈硬化病変が認められた(図5)。ウイリス輪の中膜動脈面積への作用の結果を図6に示した。化合物Aを240ppm添加した飼料で飼育した群で、有意な中膜動脈面積の増加抑制作用を認めた。

図1：SHRSPの体重の変化

【0024】

【図1】

脳卒中発症ラットの体重増加に及ぼす化合物Aの作用

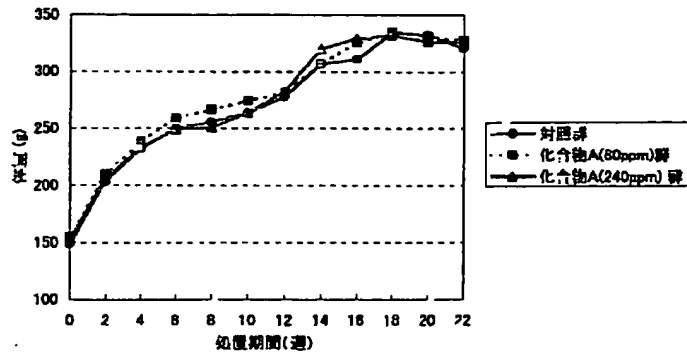


図2: SHRSPの血圧の変化  
【0025】

【図2】

脳卒中発症ラットの血圧に及ぼす化合物Aの作用

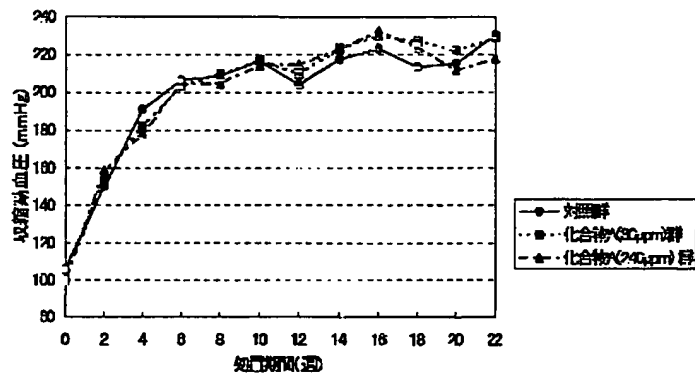


図3: SHRSPの心拍数の変化  
【0026】

【図3】

脳卒中発症ラットの心拍数に及ぼす化合物Aの作用

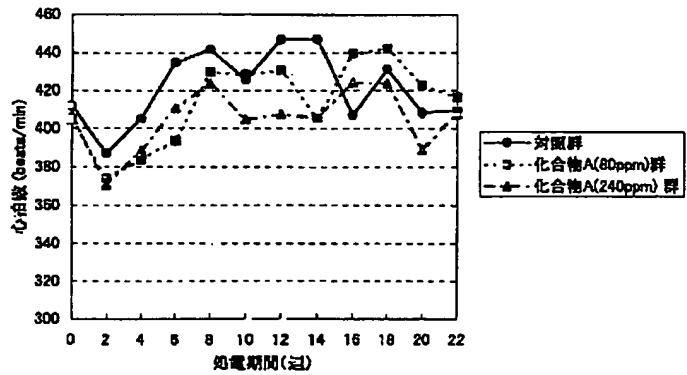


図4: Control群のWillis ring (E  
VG染色: 左図) 及びSD系ラットの同一血管 (HE染  
色: 右図)

【0027】

【図4】

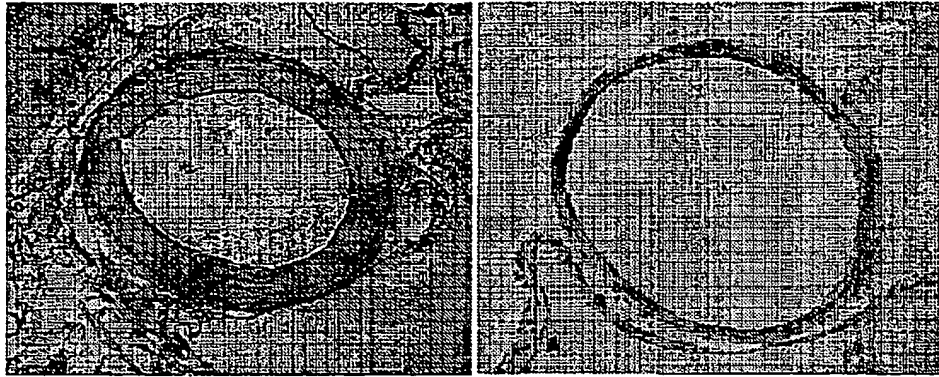


図5: Control群の狭窄、繊維化した脳動脈硬化像

【0028】  
【図5】



図6: ウィリス動脈輪中膜面積に及ぼす作用  
【0029】

【図6】

